

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-352729

(43) 公開日 平成4年(1992)12月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 39/395	D	8413-4C		
A 2 3 C 23/00		6977-4B		
A 2 3 L 1/30	Z	8114-4B		
A 6 1 K 39/40		8413-4C		
39/42		8413-4C		

審査請求 有 発明の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平3-169314
(62) 分割の表示 特願昭60-22742の分割
(22) 出願日 昭和60年(1985)2月7日

(31) 優先権主張番号 5 7 7 8 0 4
(32) 優先日 1984年2月7日
(33) 優先権主張国 米国 (U S)
(31) 優先権主張番号 6 2 2 1 3 0
(32) 優先日 1984年6月19日
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591157914
ストール、リサーチ、エンド、デベロプ
メント、コーポレーション
STOLLE RESEARCH & D
EVELOPMENT CORPORAT
I O N
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、
コーネル、ロード、6990
(72) 発明者 ラルフ、ジエー、ストール
アメリカ合衆国オハイオ州、オレゴニア、
ノース、ウエイズビル、ロード、2099
(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウシ科動物の抗体を用いた哺乳動物の受動免疫化方法およびそのための組成物

(57) 【要約】

【目的】 ウシ科動物の抗体を用いた哺乳動物の受動免疫化方法およびそのための組成物を提供する。

【構成】 抗原対して免疫化された家畜化ウシ科動物の乳から得られた哺乳動物を免疫化する量の抗体を哺乳動物、その哺乳動物はウシ科動物の乳から得られた抗体含有物質の消費の履歴を有することの効能により抗体に対して耐性がある、に投与する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】ウシ科動物の乳に由来する高められた抗体力価を含んでなる食物であって、該高められた力価が、哺乳動物による該食物の繰返し摂取で抗体に対する耐性を引き起こすのに充分なものである、免疫治療に有用な食物。

【請求項2】上記抗体が、哺乳動物内に状態を生じさせることができる少なくとも一つの抗原に対するものであり、該抗原に対して上記ウシ科動物が免疫化されている、請求項1に記載の食物。

【請求項3】上記抗体を含有する乳を含む、請求項1または2に記載の食物。

【請求項4】上記食物が乳である、請求項1～3のいずれかに記載の食物。

【請求項5】含有された抗体に対して実質的な水準の耐性を引き起こすのに有用である、請求項1～4のいずれかに記載の食物。

【請求項6】ワクチンが、好ましくは非経口的投与に適合し、かつ、ウシ科動物、好ましくはウシ科動物からの血清あるいは食用生成物、からの抗体（ただし、該抗体は、哺乳動物に状態を生じさせる少なくとも一つの抗原に対応するものであり、該抗原に対してウシ科動物が免疫化されている）、およびそれらのための適切な担体を含んでなり、しかも、ワクチンが、請求項1～4のいずれかに記載の食物の繰返し摂取後に実質的な水準の耐性を発生した哺乳動物に有用なものである、請求項2に定義の抗原用の受動ワクチン。

【請求項7】上記抗体が、ウシ科動物の乳由来のものである、請求項6に記載のワクチン。

【請求項8】順次投与する二つの成分からなる組み合わせで物あって、該成分が下記a)およびb)からなる、抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動異種免疫化に有用な組み合わせ物。

a) 哺乳動物中の抗体に対する相当な水準の耐性を誘発するように繰返し摂取されるための、請求項1～4のいずれかに記載の食物。

b) 上記a)の成分の後で投与されるための、請求項6または食物が請求項4で定義したものであるときは請求項7に記載のワクチン

【請求項9】抗体あるいは抗体類が、下記の抗原類の一つまたはそれ以上のものに対するものである、請求項1～8のいずれかに記載の食物、ワクチンあるいは組み合わせ物。

シュードモナス・アエルギノザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・マルトフィア (*Pseudomonas maltophilia*)、ストレプトコッカス・エキシミリ (*Streptococcus equisimilis*)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ (*Streptococcus dysgalactiae*)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、ストレプトコッカス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、パスツウ

2

レラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パスツウレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、モラクセラ・ボビス (*Moraxella bovis*)、アクチノバチルス・リグニエシ (*Actinobacillus lignieresii*)、コリネバクテリウム・レナーレ (*Corynebacterium renale*)、フソバクテリウム・ネクロホルム (*Fusobacterium necrophorum*)、バチルス・セルス (*Bacillus cereus*)、サルモネラ・ダブリン (*Salmonella dublin*)、サルモネラ・ハイデルベルグ (*Salmonella heidelberg*)、サルモネラ・パラティフィ (*Salmonella paratyphi*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、アエロバクター・アエロゲネス (*Aerobacter aerogenes*)、エシエリキア・コーリ (*Escherichia coli*)、サクモネラ・エンテリティデイス (*Salmonella enteritidis*)、クレブジエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*)、ストレプトコッカス・ビリダニス (*Streptococcus viridans*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、シゲラ・ディセンテリアエ (*Shigella dysenteriae*)、ストレプトコッカス B 群 (*Streptococcus* Group B)、ディプロコッカス・ニューモニアエ (*Diplococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・ミュタンス (*Streptococcus mutans*)、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*)、アクネタイプ1 および2 (*Acne*, Types 1 and 2)、ネisseria・ゴノリ (*Neisseria gonorrhoea*)、ミコバクテリウム・チューバキュロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、ヘモフィルス・バギナリス (*Haemophilus vaginalis*)、b 群ストレプトコッカス・エコリ (*Group b Streptococcus coli*)、ミクロプラズマ・ホミニス (*Mycoplasma hominis*)、ヘモフィルス・ディクレイ (*Haemophilus dyscreyi*)、グラヌローマ・イングイナーレ (*Granuloma inguinale*)、リンフォパチア・ベネレウム (*Lymphopathia venereum*)、トレポネーマ・パリダム (*Treponema pallidum*)、ブラセラ・アボルツス (*Brucella abortus*)、ブルセラ・メリテンシス (*Brucella melitensis*)、ブルセラ・スイス (*Brucella suis*)、ブラセラ・カニス (*Brucella canis*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・フェタス・インテスティナリス (*Campylobacter fetus intestinalis*)、レプトスピラ・ボモナ (*Leptospira pomona*)、リステリア・モノシトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ブルセラ・オビス (*Brucella ovis*)、クラミジア・プシタチ (*Chlamydia psittaci*)、アクチノバチルス・エクーリ (*Actinobacillus equuli*)、サ

ルモネラ・アボルタス・オビス (*Salmonella abortus ov* is)、サルモネラ・アボリタス・エクイ (*Salmonella abortus equi*)、コリネバクテリウム・エクイ (*Corynebacterium equi*)、コリネバクテリウム・ピオゲネス (*Corynebacterium pyogenes*)、アクチノバチルス・セミニス (*Actinobacillus seminis*)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム (*Mycoplasma bovis*)、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*) など。

【請求項10】抗体あるいは抗体類が、IgG、IgM あるいはIgAである、請求項1～9のいずれかに記載 10 の食物、ワクチンあるいは組み合わせ物。

【発明の詳細な説明】

【0001】【発明の背景】

＜発明の分野＞本発明は、免疫化された家畜化ウシ科動物の種から得られた異種の抗体による哺乳動物の受動免疫化方法に関する。

【0002】＜背景技術の説明＞IgA、IgMおよびIgGなどの各種抗体タイプよりなる血清グロブリン画分を使用して対応する抗原に対抗し、それによって抗原の有害な影響を中和することができることが、免疫学 20 の分野の当業者によく知られている。各種抗原には、発癌性、細菌、ウイルス種、植物および動物起源の生体制御因子、並びに毒素（トキシン）および毒物などが含まれる。通常、外来抗原に曝されると、動物の免疫系は、抗原の生体制御的および（または）有害な影響を中和する。ある哺乳動物の免疫系の外来抗原への曝露は、自然に生ずることがあり、また、ワクチンの形態で抗原の意図的な投与により宿主を抗原に曝すこともできる。動物に抗原性物質でワクチン投与すると、対象動物が抗体を産生する免疫応答を生ずる。この過程は、一般的に、抗 30 原に曝された宿主種の能動免疫化と称される。能動免疫化により任意の動物種により産生される抗体は、該動物種に対する同種（ホモログス）の抗体である。

【0003】一つの種の産生された抗体を使用して他の種における対応抗原の影響を中和することができることは、良く知られている。一つの種からの個体が他の種の個体において産生された抗体から免疫保護を受け取ると受動免疫化が生ずる。この過程は、供与体から受領体への抗体の移動を必要とする。供与体と受領体とが同一種（スぺシーズ）である場合には、抗体は同種（ホモログス）である。他方、供与体と受領体とが異種である場合には、抗体は異種（ヘテロログス）であるといわれる。受動免疫化は、病気の予防および治療のための有効な方法を提供するものであることが知られているが、ヒトの医学における受動免疫化の使用には制約がある。同種のヒト抗体配合物は、一般的に利用可能ではないからである。他方、供与体動物種において産生された異種抗体によるヒトの受動免疫化は、緊急の状況においてのみ使用される。異種抗体の使用は危険なことがあるからである。ヒトの治療において異種抗体が使用される状況の具 50

体例としては、ウマにおいて産生されるヘビ毒およびハチ毒抗血清の使用などが挙げられる。これらの抗体は、ヘビおよびハチの毒素を中和し、それによりその有害な影響を除去および減少させる。異種抗体によるヒトの受動免疫化は、非ヒト起源の抗体がヒトの免疫系に対して外来のものであるので安全ではない。受領者の免疫系を外来供与者の抗体蛋白質へ曝露することは、受領者中に外来抗原に対する免疫反応を生じさせる。この免疫反応は、アナフィラキシーショックおよび死に到ることのある血清の病気を引き起こす。従って、異種抗体が、知られていて有益な用途があるにも拘らず、この治療方法は、安全の考慮から一般的には使用されていない。

【0004】ニワトリ、シチメンチョウおよびアヒルなどの家畜化トリの種が、トリの病気を引き起こす因子並びにその他の抗原に対する抗体を血液および卵中に産生すること、は公知である。例えば、ルバックーフエルハイデンなど [LeBarq-Verheyden et al.] : Immunology, 27, 683(1974) およびネッスル, G. A. 等 [Nesl e, G.A. et al.] : J.Med., 130, 1337(1967)] では、ニワトリの免疫グロブリンが定量的に分析されている。ポルソンなど [Polson, A. et al. : Immunological Communications, 9, 495-514 (1980)] では、幾つかの蛋白質および蛋白質の自然混合物に対して雌ニワトリを免疫化させ、卵の卵黄中にIgY抗体を検出している。ファーテルなど [Fertel, R. et al. : Biochemical and Biophysical Research Communications, 102, 1028-1033 (1981)] では、雌トリをプロスタグランジン類に対して免疫化させ、卵黄中に抗体を検出している。ジエンセニウスなど [Jencenius et al.] : Journal of Immunological Methods, 46, 363-68(1981)には、免疫診断用に卵黄IgGを単離する方法が示されている。ポルソンなど [Polson, A. et al.] : Immunological Communication s, 9, 475-493(1980)には、各種植物ウイルスで免疫化された雌トリの卵黄から単離された抗体が記載されている。しかしながら、これら文献の全ては、各種抗原に対して産生されたトリの免疫グロブリンの研究にのみ関するものであるが、これらの抗原は、その全てが必ずしも哺乳動物の病気あるいは状態に特異的に影響を及ぼしたりあるいはそれらを引き起こすものではない。前記のポ 40 ルソン (両論文1980)あるいは上記ジエンセニウスの論文は、診断操作における哺乳動物の抗体の代りにトリの抗体の使用を示唆している。ポルソン [Polson,] : Immunological Communications, 475-493 (1980)に491頁において、新たに孵化したニワトリをそれらの母トリが曝されなかった病気に対して受動的保護を与える可能性があることを示唆している。すなわち、この病気に対して超免疫化された雌トリから得られた卵黄IgYをヒヨコに注射することによる方法である。この示唆は、推論的であることに加えて、仮に異なった個体であ 50 っても同一種から得られた抗体による一つの種の同種

の受動免疫化のみを取扱うにすぎない。

【0005】上記ジエンセニウスなど [Jencenius et al.] : Journal of Immunological Methods, 46 には67頁に「多量のきちんと包括された抗体を与えることにより、抗体の腸内蛋白質分解酵素による劣化を最小にする手段が採られるならば、適当な免疫化されたニワトリからの卵は何などかの腸内感染症の有用且つ無害の治療となると推論することも可能である」と述べられている。これらの著者は、キャンベルなど [Campbell et al.] : Journal of Immune Milk, 1, 3(1964) の研究を引用して、免疫化された動物からの乳により感染症を治療する考えとの類似性を示している。このジエンセニウスなどにおける示唆は、自らも認めるように、推論である。さらに、それは抗体が腸内蛋白質分解酵素により劣化されるであろうという警告も伴っている。また、ヨーロッパ特許74240号公報には、とりわけ、細菌の菌体内毒素によって哺乳動物を免疫化して、毒素(トキシン)に対する抗体を含む乳および/または血清を得ることを開示されている。得られる試料を菌血症および内毒素症の治療に使用することも提案されている。さらに、人間に使用することも提案されているが、異種の抗体を使用することに関連して通常起きる問題が起きないであろうと推測する根拠がない。

【0006】細菌の抗原類の適当な具体的例示として下記のを挙げることができる。シュードモナス・アエルギノザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・マルトフィア (*Pseudomonas maltophilia*)、ストレプトコッカス・エキシミリ (*Streptococcus equisimili*)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ (*Streptococcus dysgalactiae*)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、ストレプトコッカス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、パスツウレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パスツウレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、モラクセラ・ボビス (*Moraxella bovis*)、アクチノバチルス・リグニエシ (*Actinobacillus lignieresii*)、コリネバクテリウム・レナーレ (*Corynebacterium renale*)、フソバクテリウム・ネクロホルム (*Fusobacterium necrophorum*)、バチルス・セルス (*Bacillus cereus*)、サルモネラ・ダブリン (*Salmonella dublin*)、サルモネラ・ハイドルベルグ (*Salmonella heidelberg*)、サルモネラ・パラティフィ (*Salmonella paratyphi*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、アエロバクター・アエロゲネス (*Aerobacter aerogenes*)、エシエリキア・コリー (*Escherichia coli*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、クレブジェラ・

ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、サルモネラ・ディフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*)、ストレプトコッカス・ビリダンス (*Streptococcus viridans*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、シゲラ・ディセンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、ストレプトコッカス B群 (*Streptococcus Group B*)、ディプロコッカス・ニューモニア (*Diplococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・ミュタンズ (*Streptococcus mutans*)、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*)、アクネタイプ1および3 (*Acne, Types 1 and 3*) 等、ネイセリア、ゴノリ (*Neisseria gonorrhoea*)、ミコバクテリウム・チューバキュロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、ヘモフィルス・バギナリス (*Haemophilus vaginalis*)、b群ストレプトコッカス・エコリ (*Group b Streptococcus coli*)、ミクロプラズマ・ホミニス (*Mycoplasma hominis*)、ヘモフィルス・ディクレイ (*Haemophilus dycreyi*)、グラヌローマ・イングイナーレ (*Granuloma inguinale*)、リンフォパチア・ベネレウム (*Lymphopathia venereum*)、トレポネマ・パリダム (*Treponema pallidum*)、ブラセラ・アボルツ (*Brucella abortus*)、ブルセラ・メリテンシス (*Brucella melitensis*)、ブルセラ・スイス (*Brucella suis*)、ブラセラ・カニス (*Brucella canis*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・フェタス・インテスティナリス (*Campylobacter fetus intestinalis*)、レプトスピラ・ボモナ (*Leptospira pomona*)、リステリア・モノシトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ブルセラ・オビス (*Brucella ovis*)、クラミジア・プシタチ (*Chlamydia psittaci*)、アクチノバチルス・エクーリ (*Actinobacillus equuli*)、サルモネラ・アボルタス・オビス (*Salmonella abortus ovis*)、サルモネラ・アボリタス・エクイ (*Salmonella abortusequi*)、コリネバクテリウム・エクイ (*Corynebacterium equi*)、コリネバクテリウム・ピオゲネス (*Corynebacterium pyogenes*)、アクチノバチルス・セミニス (*Actinobacillus seminis*)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム (*Mycoplasma bovigenitalium*)、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*) など。適当なウイルスの抗原の具体例としては、下記のもので挙げられる。エキネ・ヘルペス・ウイルス (*Equine herpes virus*)、エキネ・アルテリティス・ウイルス (*Equine arteritis virus*)、IBR-IBPウイルス、BVD-MDウイルス、ヘルペス・ウイルス (*Herpes virus*) (フモニス (*humonis*)タイプ1および2) が挙げられる。

【0007】(発明の概要) 本発明は、血清病あるいはアナフィラキシーショックを避ける条件下に異種の低抗原性蛋白質配合物を投与する方法を提供するものである。本発明は、ある抗原性物質に対して免疫化されたウ

シ科動物の乳から得られて精製された異種抗体を非経口的に注射することからなる、哺乳動物の受動免疫化方法を提供するものである。ここで、哺乳動物は、そのような家畜化ウシ科動物の乳の消費の履歴を有するものである。他の実施態様において、本発明は、ある抗原により生じた状態に対する哺乳動物の異種受動免疫化方法に関する。この方法は、下記a)およびb)からなるものである。

a) その哺乳動物に、その抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られたその抗原に対して高められた抗体力価を有する物質を、その哺乳動物が、抗体に対して実質的な耐性を発生するまで与える。

b) その哺乳動物に、非経口注射によりその抗原に対して免疫化された家畜化ウシ科動物から得られた免疫学的に有効量の抗体を投与する。

【0008】また、本発明は、各種投与方法、各種条件並びにそれらにおいて有用な各種組成物に関するものである。更に、本発明は、下記のa)およびb)を含んだる組成物を提供するものである。

a) 非経口用担体。

b) ある抗原物質に対して免疫化されたウシ科動物の血清あるいは食品から得られる抗体であって、抗体を投与した対象中に血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じさせないもの。

【0009】＜好ましい実施態様の説明＞ある動物の免疫系が外来蛋白質に応答できないということは、免疫学的耐性として知られた状態のことである。更に、ある種の哺乳動物が、他の哺乳動物種を含む各種動物種からの抗体に対して耐性を欠くことも免疫学の分野の当業者によく知られている。従って、外来種から得られた異種抗体は、哺乳動物を治療するために安全に使用することができないことが明らかである。本発明の発見は、この一般的に了解された異種免疫学の見解に対する例外である。本発明の本質的特徴は、各種抗原に対して特異的に免疫化された家畜化ウシ科動物の血清あるいは食品生成物から得られた異種抗体を非経口投与により血清病あるいはアナフィラキシー反応を引き起こすことなく哺乳動物に受動的に投与することができるということである。

【0010】本発明の方法により如何なる哺乳動物も治療することができる。これらには、ウサギ、畜牛、ウマ、ヤギ、ヒツジおよびその他の酪農において使用される種などの家畜化哺乳動物の種が挙げられる。また、非家畜化哺乳動物、例えばサルも治療することができる。最後に、本発明は、ヒトの受動異種免疫化にも適用可能である。任意の抗原あるいは抗原の組み合わせを使用することができる。抗原は、細菌性、ウイルス性あるいは細胞性のもの、または家畜化ウシ科動物の免疫系統が応答してそのウシ科動物中に免疫感度の状態を誘発する任意のその他の物質、であるり得る。これらの抗原は、哺乳動物類内に各種の状態、例えば微生物あるいはウイル

ス誘発感染症、毒性状態など、を引き起こすものが好ましい。

【0011】細菌性抗原類の適当な具体的例示としては、下記のを挙げることができる。

シュードモナス・アエルギノザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・マルトフィア (*Pseudomonas maltophilia*)、ストレプトコックス・エキシミリ (*Streptococcus equisimilis*)、ストレプトコックス・ディスガラクティエ (*Streptococcus dysgalactiae*)、ストレプトコックス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、ストレプトコックス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、パスツウレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パスツウレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、モラクセラ・ボビス (*Moraxella bovis*)、アクチノバチルス・リグニエシ (*Actinobacillus lignieresii*)、コリネバクテリウム・レナーレ (*Corynebacterium renale*)、フソバクテリウム・ネクロホルム (*Fusobacterium necrophorum*)、バチルス・セルス (*Bacillus cereus*)、サルモネラ・ダブリン (*Salmonella dublin*)、サルモネラ・ハイデルベルグ (*Salmonella heidelberg*)、サルモネラ・パラティフィ (*Salmonella paratyphi*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、スタフィロコックス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコックス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコックス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、アエロバクター・アエロゲネス (*Aerobacter aerogenes*)、エシエリキア・コーリ (*Escherichia coli*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、クレブジェラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*)、ストレプトコックス・ビリダンス (*Streptococcus viridans*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、シゲラ・ディセンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、ストレプトコックス B 群 (*Streptococcus* Group B)、ディプロコックス・ニューモニエ (*Diplococcus pneumoniae*)、ストレプトコックス・ミュタンス (*Streptococcus mutans*)、コリネバクテリウム (*Corynebacterium*)、アクネタイプ1および3 (*Acne*, Types 1 and 3) 等、ネイセリア、ゴノリ (*Neisseria gonorrhoea*)、ミコバクテリウム・チューバキュロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、ヘモフィルス・バギナリス (*Haemophilus vaginalis*)、b 群ストレプトコックス・エコリ (*Group b Streptococcus* *ecoli*)、ミクロプラズマ・ホミニス (*Micropasma hominis*)、ヘモフィルス・ディクレイイ (*Haemophilus dyscreyi*)、グラヌローマ・イングイナレ (*Granuloma inguinale*)、リンフォパチア・ベネレウム (*Lymphopathia venereum*)、トレポネーマ・パリダム (*Trepon*

ena pallidum)、ブラセラ・アボルツス (Brucella abortus)、ブルセラ・メリテンシス (Brucella melitensis)、ブルセラ・スイス (Brucella suis)、ブラセラ・カニス (Brucella canis)、カンピロバクター・フェタス (Campylobacter fetus)、カンピロバクター・フェタス・インテスティナリス (Campylobacter fetus intestinalis)、レプトスピラ・ボモナ (Leptospira pomona)、リステリア・モノシトゲネス (Listeria monocytogenes)、ブルセラ・オビス (Brucella ovis)、クラミジア・プシタチ (Chlamydia psittaci)、アクチノバチルス・エクウリ (Actinobacillus equuli)、サルモネラ・アボルトス・オビス (Salmonella abortus equi)、サルモネラ・アボルトス・エクイ (Salmonella abortus equi)、コリネバクテリウム・エクイ (Corynebacterium equi)、コリネバクテリウム・ピオゲネス (Corynebacterium pyogenes)、アクチノバチルス・セミニス (Actinobacillus seminis)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム (Mycoplasma bovis)、クロストリジウム・テタニ (Clostridium tetani) など。適当なウイルスの抗原の具体例としては、下記のものが挙げられる。エキネ・ヘルペス・ウイルス (Equine herpes virus)、エキネ・アルテリティス・ウイルス (Equine arteritis virus)、IBR-IBPウイルス、BVD-MDウイルス、ヘルペス・ウイルス (Herpes virus)、フモニス (humonis) タイプ1および2など。

【0012】典型的なポリペプチド類は、受動免疫化が有用である哺乳動物に影響を及ぼす蛋白質である。それらには生体制御因子、ホルモン、酵素、ヘビ毒、ハチ毒、毒素 (トキシン) およびその他の昆虫および爬虫類の毒などが挙げられる。

【0013】哺乳動物内にウシ科動物の抗体に対する耐性を発生させるために、哺乳動物が、抗体に対する実質的な耐性を発生するまで、抗原に対して免疫化された畜牛の食品から得られた抗原に対する実質的な耐性誘発量の抗体力価を有する物質を哺乳動物に与える。通常、これは、少なくとも約2週間〜数ヶ月の期間に基いて消費されなければならない乳を含有する餌を与えること、により達成される。比較的若い動物あるいはヒトに対しては、その最少の時間が、約10〜14日程度であり得る。比較的年老いた動物およびヒトでは、耐性を獲得するための最小時間が数ヶ月になることがある。哺乳動物の対象の免疫系の外来抗体に対する耐性は、精製されたウシ科動物の抗体を繰返して静脈内あるいは筋肉内に注射した際に、そのような乳を消費する対象内において誘発したアナフィラキシーショックの血清病がないことにより証明される。耐性が発生したことの安全な指示は、ウシ科動物の抗体の投与量を徐々に増大させることである。耐性が欠けるならば、注射の箇所に宿主内における免疫反応を伴う。これが起こる場合には、治療は中止されるべきである。投与が経口的に行われる場合には、耐

性の不足が胃腸の苦痛を引き起こす。哺乳動物に与えられるウシ科動物の物質は、通常の乳であるいは所与の抗原に対して高められた力価を有するものであってもよい。乳は、その物質内に存在するウシ科動物の抗体がその免疫学的効果を失っていない条件、より具体的にはその中のウシ科動物の抗体が変性されていない条件、で与えられるべきである。従って、乳が哺乳動物の対象に与えられる場合には、乳は蛋白質が変性された条件下にあるべきではない。

【0014】抗体の望ましい源であるウシ科動物としては、ウシ属が挙げられるが、好ましくは畜牛 (cows)、ヒツジおよびヤギであり、最も好ましくは畜牛である。耐性が一度哺乳動物内に達成されると、その哺乳動物は、所与の抗原に対する免疫反応性を有するウシ科動物の抗体の投与の準備が整う。ウシ科動物の抗体による好ましい免疫化方法は、ある病態に対して有効な治療を与えるに十分な時間の筋肉内あるいは静脈内への注射によるものである。抗体は、直接与えられるか、或いは通常の薬学的に許可可能な液体あるいは個体担体と組み合わせられて投与される。最も普通には、異種抗体は、液体配合物としての非経口注射により投与される。

【0015】対象内に予め発生した免疫耐性は、ウシ科動物の抗体を使用する受動免疫化を安全かつ有効にする。これらの抗体は、沈殿、抽出、クロマトグラフィー、分別などの公知の手段により精製したものであるのが好ましい。「精製した」とは、実質的にウシ科起源のその他の (おそらくは免疫原性の) 蛋白質あるいは非蛋白質成分がない任意のウシ科動物の抗体を包含することを意味している。そのような成分としては、例えば、抗体、細胞、細胞断片、膜断片、脂質類、核酸および細胞器官などが挙げられるが、それなどの蛋白質に限定されるものではない。抗体の投与は、哺乳動物の所与の病態に対して免疫学的に有効である量で行われる。このタイプの典型的な受動免疫化は、投与当り0.25mg/kg〜1.00mg/kgである。治療の継続時間および強さは、治療対象の特別な条件に応じて異なる。これらの条件としては、所与の感染症、病気あるいは毒性状態の実際の治療のみならず、歯科のう蝕抑制のような予防的治療も含まれる。感染の予防処置に対する典型的な投与量は、約0.25mg/kg〜1.00mg/kg、好ましくは0.5mg/kg〜0.75mg/kg、の範囲である。

【0016】下記操作は、家畜化ウシ科動物に免疫状態をもたらすのに使用される操作の一例である。

- 1) 抗原選択。
- 2) 家畜化ウシ科動物の第一次免疫化による感作。
- 3) 感作誘発を確認するためのそのウシ科動物の血清の試験。
- 4) 抗体産生状態を誘発し、維持するための適当な投与量のブースターの投与。
- 5) 乳内の抗体水準の試験。

6) 免疫化状態の際のそのウシ科動物からの乳の採集。

【0017】これら各種工程についての具体的な説明は、下記の通りである。工程1においては、任意の抗原あるいは抗原の組み合わせを使用することができる。これらの抗原は、細菌性、ウイルス性あるいは細胞性のもの、またはウシ科動物の免疫系が応答する任意のその他の物質であり得る。工程1における重要な点は、抗原が、動物内に免疫感受性の状態を誘発する能力を有しなければならないということである。抗原は、感受性を引き起こす任意の方法により投与することができる。好ましくは、多価抗原が使用される。

【0018】工程2において、免疫化の好ましい方法は、筋肉内注射である。しかしながら、静脈内注射、腹腔内注射、経口投与、直腸座薬などのその他の方法もその使用が感受性を誘発するに十分である限り使用することができる。事実、免疫化の好ましい方法は、抗原性物質が、生体劣化性および生体相溶性マトリックス物質のマイクロ粒子内に導入され、ウシ科動物内に筋肉注射により投与される方法である。投与量は、通常 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^{10}$ 細胞数、好ましくは $10^8 \sim 10^{10}$ 細胞数、最も好ましくは 2×10^8 細胞数、である。

【0019】工程3は、ウシ科動物が、抗原に対して感受性になったかどうかを決定するためのものである。免疫学の分野の当業者には、感受性の試験のための多くの方法が知られている〔「免疫学および免疫化学における方法 (Methods in Immunology and Immunochimistry)」, William, C.A., WM Academic Press, London Vol. 1~5 (1977) 参照〕。これらの具体例としては、皮膚感受性試験、刺激性抗原に対する抗体の存在に対する血清試験および宿主から抗原に対して応答する免疫細胞の能力と評価するための試験などが挙げられる。使用される試験の種類は、使用される抗原の性質に応じて異なることが多い。好ましい方法は、多数の物質種よりなる多価ワクチンを抗原として使用し、ワクチンによる対抗前後のウシ科動物の血清内の凝集抗体の存在を試験する方法である。ワクチンによる免疫化後の乳抗体の出現は感受性を示すものであり、この時点において工程4に進むことが可能である。感受性を誘発するのに必要な最終投与量の抗原は、使用される抗原に応じて異なる。

【0020】工程4は、抗体産生状態の誘発および維持を含むものである。ウシ科動物が一度感作されたことを示すと、この状態は一定の時間間隔における適量の投与量の繰返されるブースター投与により誘発される。投与の間隔は、抗原の性質に応じて異なる。多価抗原に対しては、2週間のブースター間隔が最適である。ブースター投与は、免疫耐性の状態を誘発してはならない。これは、ウシ科動物を抗体産生状態から動物が抗体を産生することを終えてしまう状態である免疫耐性の状態に移らせてしまうからである。例えば、異なった免疫化操作方

法の組合せ、すなわち、一次免疫化に筋肉注射を使用し、ブースター注射などに静脈内注射を使用することも可能である。当業者により多くの異なった1) 感作および2) 抗体産生状態を誘発する免疫化方法の組み合わせを使用することが可能である。

【0021】工程5には、食品中の抗体水準を決定する目的で動物が抗体産生状態にある間に免疫化動物からの食品試料の試験が含まれる。抗体水準は、公知のイムノアッセイおよび酵素関連技術により決定することができる。工程6は、免疫化動物からの乳の採集である。投与段階において投与される抗体が、ウシ科動物の血清から得られる場合には、公知の分離および精製方法を利用することができる。抗体の過による殺菌に引き続いて、哺乳動物の対象は、所与の病態に対して有効な治療を与えるに十分な時間にわたって前記方法により抗体が投与される。注射部位は、注射抗体に対して腫れたりその他の免疫反応の証拠を与えるべきではない。

【0022】本発明の好ましい実施態様においては、給与および(または)投与工程は組み合わせられた物質を用いて行われる。例えば、給与は、所与の抗原に対して高められた抗体力価を有する物質或いは物質の組成物を該抗原に対して免疫化されたウシ科動物の乳から得られた抗原に対して高められた抗体力価を有する物質を用いることにより行なうことができる(高められた抗体力価を有する免疫乳の調製については、例えば米国特許3, 128, 230号および米国特許3, 376, 198号各明細書参照)。このように、前記のような物質を含む組成物もまた本発明に含まれる。以上説明した組成物類は、治療的に利用することもでき、あるいは予備混合された食品の形態で利用することができる。

【0023】以上、一般的な本発明の説明のあとで、以下具体例は本発明を更に詳細に説明するものである。これらは例示を目的としてのみ示されるものであり、特に断りのない限り、本発明を何等制限するものではない。

【0024】例 1

畜牛の乳および血清から通常の生化学的方法により得られた精製IgGをミリボア 過により殺菌した。牛乳を飲む履歴を有する3人の人に3~4ヶ月間に亘って筋肉内に5~100mgのIgGの範囲の投与量で殺菌IgG抗体を注射した。注射後注射部位のいずれも腫脹その他の免疫反応の証拠の徴候を示さなかった。更に、治療された個人から採取された血清試料は血清病気の証拠を与えなかった。

【0025】例 2

哺乳類に抗体耐性の状態を発生させるために、4羽のウサギに牛乳+食物および水を90日間与えた。残りの4羽のウサギには食物および水のみを与えた。牛乳を与えた各ウサギには毎日300mlの水を与えた。全てのウサギに、実験の開始後90日間筋肉内注射により5mg投与量の精製牛乳IgGを与えた。血液試料を各ウサ

ギの耳静脈からウシ科動物のIgGの注射後1、2および3週間後に採取した。ウシ科動物のIgG抗体に対するウサギの免疫反応をOuchterlonyゲル注入技術を用いて試験したところ、ウサギを免疫化するために使用したウシ科動物のIgG抗原に対するウサギの血清中の抗体の反応を示した。牛乳を受け取らなかった全ての4羽のウサギから得られた血清には、ウシ科動物のIgGに対する抗体を示す陽性の反応が見られた。他方、牛乳を与*

*えた4羽のウサギから得られた血清は、陰性であった。ウシ科動物IgGに対する抗体に対する免疫学的試験

(Ouchterlony ゲル注入)

第1群のウサギには、ウシ科動物のIgGで免疫化する前に90日間牛乳を与えた。

第2群のウサギには、ウシ科動物のIgGで免疫化する前に牛乳を与えなかった。

表 I

群番号	ウサギ	血清中に存在するウシ科動物のIgGに対する抗体
I	A	なし
	B	なし
	C	なし
	D	試験結果不確定 (ボーダーライン)
II	A	あり
	B	あり
	C	あり
	D	あり

以上、本発明を十分に説明したが、ここに開示される本発明の精神或いは範囲から離れることなく多くの変更および修正がなされ得ることは当業者に明らかであろう。

【0026】そのような変更および修正は、典型的には、本発明を下記の通りに定義することができて、その一つまたは複数を反映させたものである。

(1) 抗原性物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食品から得られて精製された異種の天然の高分子量の抗体蛋白質を、該家畜ウシ科動物からの食品の消費の履歴を有する感受性のあるヒトあるいは動物種に非経口的に注射することからなる、ヒトあるいは哺乳動物種の受動的免疫化方法 (A)。

(2) 抗体蛋白質が、IgG、IgAあるいはIgM抗体である、方法 (A)。

(3) 注射される抗体が、ウシ科動物の血清あるいは食品から得られて精製されたIgG抗体である、方法 (A)。

(4) 受領体のヒトあるいは哺乳動物種が、10~14日から数か月までの範囲に至る家畜ウシ科動物からの食品生成物を消費する履歴を有する、方法 (A)。

(5) 抗原性物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食品生成物から得られた異種の天然の高分子量のウシ科動物のγグロブリンIgG抗体を、食品源としてウシ科動物の乳を消費することの履歴を有している受領体のヒトあるいは哺乳動物種に非経口的に注射することからなる、異種抗体類によるヒトあるいは哺乳動物種の受動的免疫化方法 (B)。

(6) ウシ科動物のγグロブリンIgGが、畜牛から得られている、方法 (B)。

【0027】(7) 抗原性物質が、下記の群から選ばれたものである、方法 (B)。

シュードモナス・アエルギノザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、

sa)、シュードモナス・マルトフィア (*Pseudomonas maltophilia*)、ストレプトコッカス・エキシミリ (*Streptococcus equisimili*)、ストレプトコッカス・ディスガラクティエ (*Streptococcus dysgalactiae*)、ストレプトコッカス・ウベリス (*Streptococcus uberis*)、ストレプトコッカス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、パスツウレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パスツウレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、モラクセラ・ボビス (*Moraxella bovis*)、アクチノバチルス・リグニエシ (*Actinobacillus lignieresii*)、コリネバクテリウム・レナール (*Corynebacterium renale*)、フソバクテリウム・ネクロホルム (*Fusobacterium necrophorum*)、バチルス・セルス (*Bacillus cereus*)、サルモネラ・ダブリン (*Salmonella dublin*)、サルモネラ・ハイデルベルグ (*Salmonella heidelberg*)、サルモネラ・パラティフィ (*Salmonella paratyphi*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミジス (*Staphylococcus epidermidis*)、ストレプトコッカス・ピロゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、アエロバクター・アエロゲネス (*Aerobacter aerogenes*)、エシエリキア・コーリ (*Escherichia coli*)、サクモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、クレブジェラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*Haemophilus influenzae*)、ストレプトコッカス・ヒリダンス (*Streptococcus viridans*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、シゲラ・ディセンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、ストレプトコッカス B群 (*Streptococcus* Group B)、ディプロコッカス・ニ

ユーモニエ (*Diplococcus pneumoniae*)、ストレプトコックス・ミュタンス (*Streptococcus mutans*)、コリネバクテリウム (*Cornebacterium*)、アクネタイプ1および2 (*Acne*, Types 1 and 2)、ネイセリア、ゴノリ (*Neisseria gonorrhea*)、ミコバクテリウム・チュバキュロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、ヘモフィルス・バギナリス (*Haemophilus vaginalis*)、b群ストレプトコックス・エコリ (Group b *Streptococcus coli*)、ミクロプラズマ・ホモニス (*Mycoplasma hominis*)、ヘモフィルス・ディクレイ (*Haemophilus dyscreyi*)、グラヌローマ・イングイナーレ (*Granuloma inguinale*)、リンフォパチア・ベネレウム (*Lymphopathia venereum*)、トレポネーマ・パリダム (*Treponema pallidum*)、ブラセラ・アボルツス (*Brucella abortus*)、ブルセラ・メリテンシス (*Brucella melitensis*)、ブルセラ・スイス (*Brucella suis*)、ブルセラ・カニス (*Brucella canis*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、インテスティナリス (*Intestinalis*)、レプトスピラ・ポモナ (*Leptospira pomona*)、リステリア・モノシトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ブルセラ・オビス (*Brucella ovis*)、クラミジア・プシタチ (*Chlamydia psittaci*)、アクチノバチルス・エクーリ (*Actinobacillus equuli*)、サルモネラ・アボルタス・オビス (*Salmonella abortus ovis*)、サルモネラ・アボリタス・エクイ (*Salmonella abortus equi*)、コリネバクテリウム・エクイ (*Corynebacterium equi*)、コリネバクテリウム・ピオゲネス (*Corynebacterium pyogenes*)、アクチノバチルス・セミニス (*Actinobacillus seminis*)、ミコプラズマ・ボビゲニタリウム (*Mycoplasma bovis genitalum*)、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*)、特に抗原性物質が、これらの細菌の抗原類の少なくとも二つを

含む、多価ワクチン。

【0028】 (8) 受領体が、ヒトである、方法(B)。

(9) ウシ科動物のIgG抗体が、筋肉内注射あるいは静脈注射により投与される、方法(B)。

(10) 非経口的に注射可能な賦形剤 (vehicle) 中の、抗原物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食品生成物から得られた、異種で高分子量の蛋白質抗体からなる組成物である、非経口投与のための蛋白質抗体組成物(C) (ただし、抗体は、その抗体を投与した対象での血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じないものである)。

(11) 抗体が、免疫化されているウシ科動物の血清あるいは乳から得られており、特にその抗体がIgG抗体である、組成物(C)。

(12) 抗原により引き起こされた状態に対する哺乳動物の受動的免疫化に対する医薬の製造のための、ウシ科動物から得られた抗体の使用(D)。

(13) 抗体が、IgG、IgAあるいはIgM抗体である、使用(D)。

(14) 抗体が、ウシ科動物から得られた精製されたIgG抗体である、使用(D)。

(15) 非経口的に注射可能な賦形剤 (vehicle) 中の、抗原物質に対して免疫化されているウシ科動物の血清あるいは食品生成物から得られた、異種で高分子量の蛋白質抗体からなる組成物である非経口投与用蛋白質抗体組成物(E) (ただし、この抗体は、その抗体を投与した対象での血清病あるいはアナフィラキシーショックを生じないものである)。

(16) 抗体が、免疫化されたウシ科動物の血清あるいは乳から得られている、組成物(E)。

(17) 抗体が、IgG抗体である、組成物(E)。

フロントページの続き

(72)発明者 リー、アール、ベツク
アメリカ合衆国アラバマ州、バーミンガム、ダンモア、ブレイス、2550